Dr Edmond SERGENT
Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut Pasteur d'Algérie

Calmette

et la prémunition contre la Tuberculose par le Vaccin B. C. G.

Conférence faite à Lisbonne et à Coïmbre
le 24 et le 25 Avril 1941

Imp. « La Typo-Litho » et J. Carbonel Réunies
ALGER

Dr Edmond SERGENT
Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut Pasteur d'Algérie

Calmette
et la prémunition contre la Tuberculose par le Vaccin B. C. G.

Conférence faite à Lisbonne et à Coïmbre le 24 et le 25 Avril 1941

Imp. « La Typo-Litho » et J. Carbonel Réunies
ALGER

Calmette
et la Prémunition contre la Tuberculose par le Vaccin B. C. G.

Je voudrais vous parler ce soir de l'une des plus belles conquêtes de la médecine moderne, la prémunition contre la tuberculose. Et, en retraçant brièvement l'histoire de la découverte, par Albert CALMETTE, du virus-vaccin B.C.G., je voudrais vous en rapporter quelques traits, les uns tragiques, les autres consolants, qui offrent tous un thème utile à la méditation. Quelle que soit la discipline intellectuelle que l'on suive, il est de hauts pensers qui ont une vertu universelle et font les âmes fortes pour la recherche de la vérité, comme pour la lutte contre le mal.

Je rappellerai, pour commencer, trois notions fondamentales nécessaires à la compréhension de la nature et des conditions de la prémunition antituberculeuse.

o O o

La première notion, qui n'est d'ailleurs pas particulière à la tuberculose, mais s'applique également au paludisme par exemple, et à bien d'autres maladies dites « chroniques », c'est la distinction entre l'*infection* et la *maladie infectieuse* : deux termes employés souvent l'un pour l'autre et qu'il faut bien définir, pour préciser le discours et clarifier les faits. On peut hégerger un microbe dans son organisme sans souffrir de la présence de ce microbe, soit au cours d'une convalescence, soit même sans avoir été souffrant. On sait qu'un palu-

déen bien soigné peut, après ses premiers accès, rester des années en bon état de santé, sans présenter de fièvre, et, subitement, à l'occasion d'un bain froid par exemple, avoir une rechute fébrile. Ce paludéen est, au cours de ses accès, en état de maladie, mais, pendant les intervalles de temps qui séparent ses rechutes, il est en état d'infection latente, puisque le microbe subsiste, caché, dans son organisme. Porter en soit un microbe, même sans en pâtir, c'est proprement être en état d'infection. La maladie infectieuse, elle, n'est qu'un cas particulier de l'infection : le cas où l'organisme souffre de la présence du microbe et réagit contre lui. Cette réaction se traduit par des symptômes morbides, par exemple la fièvre, la douleur, l'abattement. Nous devons donc distinguer l'infection bien tolérée, latente, de porteurs de germes qui peuvent être considérés comme étant en bonne santé, et la maladie, qui est l'infection de sujets en état de lutte contre les microbes agresseurs.

o O o

Nous appliquerons tout de suite cette notion de l'infection latente à la tuberculose. C'est qu'en effet nous savons à présent que la contamination tuberculeuse s'opère le plus souvent dès le bas âge, — et c'est le deuxième fait sur lequel j'insiste. On sait que, dans nos villes, les bébés au-dessous d'un an ont déjà l'infection tuberculeuse dans la proportion de 8 à 10 % ; à 5 ans, la moitié au moins sont infectés, et à 15 ans, plus de 80 %. Je dis : 80 % sont infectés, mais ils ne sont pas tous malades. La très grande majorité, au contraire, n'hébergent que quelques unités microbiennes, dans un ganglion quelconque, où elles sommeillent, ne meurent point, sont tolérées, ne gênent point. Il peut arriver qu'à l'occasion d'une maladie intercurrente, d'un surmenage, d'un refroidissement, d'une cause banale de défaillance, la défense de l'organisme faiblisse ; alors, les microbes, triomphant de la résistance organique, pullulent, envahissent d'autres tissus, d'autres organes, et voilà déclarée ce que l'on peut appeler la tuberculose-maladie. Mais ces cas de tuberculose-maladie ne concernent qu'un très petit nombre de sujets au regard du nombre de cas de tuberculose-infec-

tion. C'est ainsi qu'à Lille, GRYSEZ peut montrer que sur 220.000 habitants de tout âge, 132.000, soit 60 % environ, sont porteurs de germes tuberculeux. Or, la mortalité moyenne par tuberculose à Lille est seulement de 18 %. Comment se fait-il que tous les sujets « infectés » par des bacilles tuberculeux ne soient pas des « malades » ? C'est que l'homme est, si on peut dire, un « animal relativement réfractaire à la tuberculose ». Le cobaye nous fournit un exemple contraire. Il suffit de quelques bacilles pour tuer un cobaye, ce qui a fait dire que le cobaye est « follement tuberculeux ». Si l'homme n'était pas naturellement très résistant au bacille tuberculeux, l'humanité aurait disparu depuis longtemps.

Mais comment peut-on savoir qu'un individu est porteur de germes, quand il ne présente aucun signe morbide ? Par une réaction biologique très simple, facile à provoquer et qu'on appelle la cuti-réaction à la tuberculine. La tuberculine, découverte en 1890 par Robert KOCH, est, comme vous le savez, un liquide brunâtre, visqueux, qu'on extrait de cultures de bacilles tuberculeux tuées, concentrées et filtrées. Rechercher la cuti-réaction consiste à introduire une trace de cette tuberculine dans une légère excoriation de la peau du sujet, exactement comme l'on pratique la vaccination antivariolique. Si le sujet n'est pas porteur de germes tuberculeux, l'écorchure guérit très vite ; si, au contraire, il est porteur de germes, même atténués, en un point quelconque de son organisme, une tache papuleuse rouge caractéristique apparaît dans les 48 heures autour de l'excoriation. Cette petite réaction est parfaitement inoffensive. C'est par la recherche de la cuti-réaction à la tuberculine que l'on a pu faire les statistiques dont nous venons de parler. Les cartes de distribution géographique que ces chiffres permettent de dresser ne sont pas des cartes de la répartition de « la maladie tuberculeuse », mais des cartes de « l'infection tuberculeuse latente ».

o O o

La possibilité d'une latence chronique de l'infection différencie la tuberculose des maladies cycliques, c'est-à-dire des maladies dont l'évolution passe par des étapes successives, que l'on peut prédire d'avance, telle la variole, pour prendre un exemple bien connu.

Dans la variole, durée à peu près fixe pour les périodes d'incubation, d'invasion, d'éruption, de suppuration, de dessication. Jamais d'infection latente. Dès la fin de l'accès aigu, l'organisme est totalement débarrassé du virus variolique et de plus il a acquis une résistance considérable à toute réinoculation, à tout nouvel apport de virus : c'est ce que l'on appelle l'*immunité stérilisante*. Dans la tuberculose, au contraire, non seulement existence fréquente d'une infection latente, mais, en même temps, absence d'immunité stérilisante. Contre la tuberculose, par conséquent, impossibilité d'une vaccination dans le genre de la vaccination antivariolique, c'est-à-dire impossibilité de rendre l'organisme réfractaire au prix d'une courte et légère réaction. La découverte du virus-vaccin B.C.G. part d'un tout autre principe : et c'est la troisième et dernière notion que je voudrais vous exposer.

Elle a été inspirée par la constatation suivante, énoncée par Marfan, en 1886, et que l'on appelle la loi de Marfan :

« On ne constate presque jamais de tuberculose pulmo-
« naire, tout au moins de tuberculose pulmonaire évi-
« dente et en évolution, chez des sujets qui, pendant
« l'enfance, ont été atteints d'écrouelles (adénite tuber-
« culeuse suppurée du cou) et qui en ont guéri complè-
« tement avant l'âge de 15 ans, cette guérison ayant eu
« lieu avant qu'aucun autre foyer de tuberculose eût été
« appréciable ».

En d'autres termes, une tuberculose locale empêche très souvent le développement ultérieur d'une tuberculose généralisée. La présence de quelques unités microbiennes suffit à créer dans l'organisme un état réfractaire à une surinfection. C'est ce que nous avons appelé en 1924, avec Parrot et Donatien, la *prémunition*. Le sujet porteur de germes latents, bien tolérés, est « muni d'avance » contre l'agression de microbes virulents de la même espèce. Toutefois, il ne faut pas que cette agression soit trop violente. Elle ne doit pas non plus se répéter trop souvent.

L'enfant peut se prémunir sans péril si les bacilles tuberculeux qu'il avale une fois par hasard sont très peu nombreux et peu virulents, mais sa résistance fléchira si les ingestions de microbes sont massives et fréquentes. Nous voyons donc que la meilleure défense de l'homme contre le bacille, c'est sa prémunition en bas âge par quelques unités bacillaires, à condition d'éviter en tout temps les contaminations abondantes et répétées.

La prémunition d'un sujet peut se faire dans la nature, au hasard des contacts avec les cracheurs de bacilles, mais alors un grand risque y est lié, du fait de la possibilité de rencontre avec des germes nombreux et hypervirulents susceptibles de déterminer une infection grave. Le problème consiste donc à chercher à supprimer ces risques en contaminant le sujet neuf avec un nombre calculé de microbes sûrement atténués.

o O o

Telles sont les données qu'il est indispensable de connaître pour comprendre la nature et le mode d'action du virus-vaccin B.C.G.

Mais nos connaissances n'étaient pas aussi avancées lorsque Calmette, en 1905, à Lille, entreprit des recherches sur la tuberculose. Les grands sujets appellent les grands esprits. Calmette, déjà connu par ses travaux sur les venins, les fermentations, la peste, l'épuration biologique des eaux usées, s'adonna avec passion à l'étude de la tuberculose. Il l'a dit lui-même : « le problème de la lutte scientifique et sociale contre la tuberculose devint pour moi une véritable obsession ». De 1905 à 1914, il apporte, avec son collaborateur Guérin, un certain nombre de faits nouveaux, relatifs au mécanisme de l'infection bacillaire. Il montre qu'elle s'opère par les voies digestives, même quand les microbes vont ensuite se fixer dans les poumons.

Par des expériences sur la tuberculose bovine, il met en lumière un fait très important, qui vérifie la loi de Marfan : c'est que des veaux, soumis à une seule infection, puis maintenus à l'abri de toute réinfection accidentelle, ne font habituellement que des lésions bénignes, qui res-

tent occultes, latentes ; — ces veaux ainsi prémunis deviennent très résistants aux infections naturelles ou artificiellement provoquées, tandis que les bovidés neufs réinfectés plusieurs fois, à des intervalles peu éloignés, pour servir de témoins, prennent une tuberculose à forme évolutive grave, avec lésions pulmonaires étendues.

Le problème se pose donc ainsi : trouver un vaccin vivant, qu'il convient d'appeler, comme faisait PASTEUR, un « virus-vaccin », sûrement inoffensif, avec lequel on puisse prémunir l'organisme, de telle façon que les contaminations ultérieures par des virus virulents restent sans effet, en vertu du principe : « la place reste au premier occupant », principe que nous avons appelé, en 1935, avec PARROT, *la loi de préséance.*

CALMETTE se rend compte très vite de l'impossibilité d'utiliser comme vaccin des cultures mortes, à la différence de ce qui se passe pour d'autres vaccinations : par exemple, le vaccin contre la fièvre typhoïde est fait de microbes tués par la chaleur. Des vaccins faits avec des bacilles tuberculeux tués, au contraire, ne confèrent aucune résistance, et on le comprend très bien : pour qu'il y ait prémunition, c'est-à-dire occupation de l'organisme par un germe latent, il faut que ce germe soit vivant. CALMETTE, passant en revue les divers virus-vaccins vivants qui ont été utilisés par plusieurs savants, constate qu'aucun d'eux ne remplit la condition formelle que doit présenter un virus atténué au sens de PASTEUR : une souche microbienne n'est réellement et définitivement atténuée que lorsqu'elle est rendue inapte à produire, dans l'organisme des animaux les plus sensibles, des lésions tuberculeuses réinoculables.

Et c'est alors que se produit l'incident fortuit qui est le point de départ de la découverte du virus-vaccin B.C.G. Comme l'a écrit PASTEUR : « dans le domaine de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés ».

Au cours de ses recherches avec GUÉRIN, CALMETTE constate, en 1908, que pour obtenir des émulsions très fines et stables de bacilles tuberculeux, on peut se servir avec avantage de bile pure de bœuf. C'est un tour de main de laboratoire très commode, en particulier pour faciliter l'absorption par l'intestin de bacilles administrés par la

bouche à des bovins. Pour obtenir des cultures plus facilement émulsionnables, CALMETTE et GUÉRIN ont l'idée d'ensemencer directement les bacilles sur des milieux constitués essentiellement par de la bile de bœuf, et ils ont la surprise de constater que, malgré la forte alcalinité de ces milieux, la culture se développe bien, en présentant un aspect particulier. On répète l'expérience, et grâce à la technique impeccable de GUÉRIN, elle reproduit toujours les mêmes résultats dans les mêmes conditions. On réfléchit attentivement à ce fait curieux. Et CALMETTE s'aperçoit que son bacille tuberculeux, isolé du bœuf, et fort virulent à l'origine, se modifie, lorsqu'il est repiqué en série, c'est-à-dire en cultures successives, dans des tubes de bile : il perd peu à peu sa virulence pour les animaux d'expérience, en même temps que se modifie la constitution physico-chimique de l'enveloppe ciro-graisseuse du bacille. Après 30 cultures successives en bile, l'atténuation de la virulence est déjà manifeste pour le jeune bovin. Après 230 cultures, les réensemencements étant faits tous les vingt à vingt-cinq jours (ce qui a nécessité un laps de temps de treize années), le bacille est devenu incapable de provoquer, même aux fortes doses de 1 à 2 centigrammes chez le cobaye, des lésions tuberculeuses réinoculables. Les essais tentés depuis lors pour rendre à ce bacille héréditairement atténué sa virulence initiale ont échoué, non seulement dans le laboratoire de CALMETTE, mais entre les mains des expérimentateurs les plus qualifiés du monde entier.

o O o

Pour se rendre compte de l'effort persévérant que représentent des recherches que je résume en quelques phrases, il faut évoquer ces longues années de l'autre guerre où CALMETTE resté à Lille, entretient, comme un feu sacré, la culture du bacille bilié et en assure les repiquages.

En 1919, CALMETTE peut étendre ses recherches avec son fidèle collaborateur GUÉRIN. Il administre à des bovins son bacille bilié, désormais appelé B.C.G. (bacille CALMETTE-GUÉRIN) et les inoculations d'épreuve montrent que

le B.C.G. a efficacement prémuni les bovins contre la tuberculose.

C'est alors qu'en juillet 1921, le Dr WEILL-HALLÉ, médecin des Hôpitaux de Paris, Directeur de l'Ecole de puériculture de la Faculté de Médecine, frappé des bons résultats obtenus chez les animaux, vient proposer à CALMETTE d'essayer le B.C.G. sur des nourrissons. CALMETTE est certain, d'après ses très nombreuses expériences sur les animaux, de l'innocuité de son virus-vaccin. Néanmoins, le cœur de l'homme de science tremble quand il s'agit d'appliquer à son semblable le remède sorti des expériences de laboratoire. PASTEUR, au moment de vacciner pour la première fois contre la rage, avait éprouvé cette angoisse. C'est pourquoi le nom de WEILL-HALLÉ doit rester dans la mémoire des hommes, pour le lucide courage avec lequel, sûr de la rigueur des recherches de laboratoire et des résultats de l'application aux bovins, il tente un premier essai sur un nourrisson, dont la mère est morte phtisique en le mettant au monde, et qui sera confié à une grand'mère également phtisique. Dans ces conditions, le malheureux enfant doit être considéré comme sûrement condamné à la tuberculose. On lui fait prendre le B.C.G. Tout se passe bien. L'enfant grandit en excellente santé et c'est à présent un vigoureux jeune homme. Encouragé par ce premier essai, WEILL-HALLÉ, TURPIN et Mlle COLONI prémunissent par le B.C.G., de juillet 1921 à 1924, quelques centaines de nourrissons.

En raison des bons résultats observés, les pouvoirs publics donnent à l'Institut Pasteur, le 1er juillet 1924, l'autorisation d'étendre les essais et de mettre le B.C.G. à la disposition des services hospitaliers d'accouchement, des dispensaires antituberculeux et des médecins qui en désirent. Des semences de B.C.G. sont également mises à la disposition de tous les laboratoires étrangers qualifiés qui en font la demande.

A l'heure actuelle, il y a plus de deux millions d'enfants prémunis dans le monde.

o O o

On peut donc commencer à se faire une idée de la méthode, et, avant tout, des deux points fondamentaux :

— son innocuité,

— son efficacité.

D'abord, son innocuité : *primum non nocere.* La première obligation pour un virus-vaccin, c'est d'être inoffensif. Aussi est-il nécessaire que toutes les observations médicales soient portées au grand jour. « L'indifférence, a dit Etienne BURNET, n'est pas une attitude soutenable devant un tel problème ; il faut aussi se garder de l'enthousiasme mystique et de la dénégation systématique; il faut enregistrer les conclusions basées sur les faits ».

C'est pourquoi la Société des Nations a organisé, en octobre 1928, à Paris, une conférence technique pour l'étude de la prémunition antituberculeuse par le B.C.G., comprenant des bactériologistes, des cliniciens et des vétérinaires de toutes nationalités. Les médecins et les vétérinaires ont déclaré, à l'unanimité, que le B.C.G. est parfaitement inoffensif, soit pour les êtres humains, soit pour les bovins. De même, tous les bactériologistes présents estiment que les résultats expérimentaux autorisent à conclure à l'innocuité du B.C.G. pour les animaux de laboratoire.

Lors de cette réunion, comme à la Conférence internationale de la tuberculose d'Oslo, en août 1930, le B.C.G. a été déclaré inoffensif par l'unanimité des corapporteurs. Les observations contraires de quelques expérimentateurs : NOBEL, PÉTROFF, WATSON, sont entachées d'erreur, comme l'ont démontré de nombreux savants français et étrangers. Ces conclusions sont confirmées par une Commission de l'Académie de Médecine de Paris, composée de spécialistes phtisiologues, pédiâtres, vétérinaires. Les corps savants ont donc prononcé.

o O o

Mais voici qu'une catastrophe vient secouer l'opinion et jeter le trouble dans les esprits : c'est le drame de Lübeck.

Lorsque CALMETTE, libéralement, eut mis à la disposition des laboratoires français et étrangers des semences de B.C.G. pour qu'à leur tour ils pussent préparer le virus-vaccin, à condition de suivre les techniques indiquées, plusieurs administrations sanitaires allemandes se hâtèrent d'adopter le B.C.G. sauveur. Dans la ville de Lübeck, le Dr ALSTAEDT prend l'initiative de réclamer l'organisation de cette méthode nouvelle, et le Pr DEYCKE, bactériologiste connu, est chargé de la préparation du B.C.G. Il en distribue 252 doses, de fin décembre 1929 au 15 avril 1930, en modifiant d'ailleurs la technique indiquée par CALMETTE. Soudainement, au mois de mars 1930, on apprend que des nourrissons ayant reçu le virus-vaccin préparé par DEYCKE sont morts, et morts tuberculeux. En quelques mois, il y a plus de 70 victimes. L'émotion est à son comble, le malheur déchaîne les passions. Le médecin et ses aides responsables sont inculpés : leurs avocats, peu soucieux de la vérité scientifique, provoquent des excitations passionnées. Le Gouvernement du Reich nomme des experts pour une enquête approfondie. Ce sont des spécialistes réputés de la tuberculose : le Pr Ludwig LANGE, du Laboratoire du Conseil supérieur de Santé, le Reichsgesundheitsamt, et le Pr Bruno LANGE, de l'Institut Robert Koch, de Berlin (qui ne sont pas parents malgré la similitude de nom). Les deux savants se livrent à une étude longue et minutieuse et à de très nombreuses expériences de laboratoire. L'enquête est rendue difficile par le fait que, lorsqu'ils arrivent à Lübeck, ils s'aperçoivent que toutes les cultures du laboratoire ont été détruites. Ils constatent de prime abord une faute grave. C'est dans la même pièce que l'on préparait le B.C.G. et que l'on manipulait des cultures de bacilles tuberculeux virulents d'origine humaine. DEYCKE fabriquait avec ces bacilles virulents un produit appelé les « partigènes de Deycke-Much ». La faute est lourde, impardonnable, car il est une règle primordiale d'organisation dans les laboratoires qui ont la charge redoutable de manipuler des germes dangereux : il faut non seulement entraîner, surveiller sans cesse un personnel éprouvé, il faut aussi s'appliquer à rendre les accidents, les confusions, matériellement impossibles, par la séparation des

locaux, la spécialisation du personnel et du matériel. En fait de cultures, les experts ne peuvent étudier que celles des bacilles qu'ils isolent des malheureux nourrissons qui meurent, les uns après les autres, de tuberculose généralisée. Et c'est alors qu'au-dessus du tumulte haineux et des clameurs calomnieuses, nous entendons s'élever la calme voix de la science sereine qu'ont créée, dans le silence du laboratoire, les longs travaux patients. Ces spécialistes de la tuberculose ont étudié toute leur vie les bacilles tuberculeux chez des malades, chez des animaux d'expérience et dans ces prisons de verre où l'on enferme leurs cultures. Ils étudient systématiquement, méthodiquement, les microbes des morts de Lübeck. Et la lumière jaillit. Bruno Lange remarque que les cultures de bacilles isolées des victimes de Lübeck, cultures typiques de bacilles tuberculeux d'origine humaine, présentent souvent comme une légère fluorescence, un aspect un peu verdâtre. Il se rappelle avoir déjà vu cela. Il consulte ses souvenirs ; rentré à Berlin, il compulse ses cahiers de notes, et, tout à coup, il se souvient, il retrouve une fiche. Il y a quelques années, il a étudié, dans son laboratoire de l'Institut Robert Koch, un bacille tuberculeux étiqueté « souche H-29 » et qui avait été isolé d'une coxalgie tuberculeuse par le Pr Opitz, de l'Hôpital de la Charité, à Berlin. Ce bacille présentait une particularité : ses cultures avaient un reflet verdâtre. Et puis, Lange trouve une note rappelant que l'Institut d'Hygiène de Kiel lui ayant demandé, à quelque temps de là, un bacille très virulent, il lui a envoyé cette souche H-29, parce qu'elle s'était révélée très pathogène. (Ce sont là des petits cadeaux que l'on échange entre laboratoires). Alors Bruno Lange demande à Deycke, le médecin qui avait préparé le virus-vaccin meurtrier de Lübeck : « D'où provenaient les souches de bacilles tuberculeux virulents que vous entreteniez dans votre laboratoire ? » et Deycke de répondre : « La plus virulente provenait de l'Institut d'Hygiène de Kiel. Je l'ai fait venir en septembre 1929 ». La conclusion sautait aux yeux : par inadvertance, le virus de Kiel, que l'on manipulait dans le même local que le B.C.G., avait été mélangé avec celui-ci. Il a suffi d'un tube pris pour un autre, il a suffi d'une distraction, d'une erreur d'étiquetage, et la catastrophe s'est produite.

LANGE le proclame, et avec lui les autres experts allemands, tel le Pr ABEL d'Iéna.

Voici les considérations finales du Rapport de Bruno LANGE qu'il n'a écrit qu'après de très nombreuses vérifications de laboratoire, qui ont duré des mois : expériences avec les germes isolés des victimes de Lübeck, comparaison avec des souches authentiques de B.C.G., cultures, inoculations aux animaux, etc. Le Rapport conclut ainsi :

1. La catastrophe de Lübeck ne peut pas être attribuée à un retour de la virulence du B.C.G.

2. D'autre part, il est amplement démontré que les accidents de Lübeck sont dus à une erreur commise au laboratoire pendant la préparation du vaccin.

Le Rapport des experts officiels du Reich était écrasant. DEYCKE est condamné à deux ans de prison, pour homicide par imprudence.

C'est ainsi que, grâce à la science et à la conscience de médecins allemands, la vérité a été connue. Beau spectacle réconfortant, et qui montre ce que devraient être toujours les rapports des hommes entre eux.

La catastrophe de Lübeck a établi définitivement, aux yeux de tous, l'innocuité du B.C.G. Désormais la question est réglée. Mais CALMETTE avait atrocement souffert de la violente injustice de ces attaques. Le triomphe de la vérité ne réparait pas ses blessures.

o O o

Le B.C.G. est donc inoffensif, est-il efficace ?

On sait que les enfants de familles tuberculeuses meurent beaucoup de tuberculose dans le bas-âge. Une première idée de l'utilité de la prémunition par le B.C.G. peut donc être obtenue si on considère le sort, pendant la première et la deuxième année de leur existence, des enfants prémunis, comparé au sort des non prémunis. On rencontre ici, il est vrai, une difficulté : il est souvent impossible de dresser une statistique exacte et complète des cas de mort sûrement dus à la tuberculose, car les diagnostics sont rarement portés d'une façon précise, pour les nourrissons, sur les registres de l'état-civil,

Cependant, depuis les débuts de l'application du B.C.G, des spécialistes qualifiés ont apporté, en de nombreux pays, les résultats d'observations précises. Il en ressort nettement que chez les enfants âgés de un mois à huit ans, nés de mères tuberculeuses ou élevés en milieu bacillifère, la mortalité par tuberculose est en moyenne cinq fois moindre pour les prémunis que pour les non prémunis : par exemple, à Varsovie elle n'atteint que 4 % contre 15 %, à Philadelphie 2,4 % contre 12 %, à Barcelone 2,5 % contre 10,2 %, à Amsterdam 2,1 % contre 18,9 %, à Québec 2,4 % contre 11 %. Et le Pr Weill-Hallé a pu écrire récemment qu'il n'a pas pu observer directement ou indirectement un cas de mort par tuberculose avérée chez un sujet prémuni correctement et dont la prémunition a été entretenue par l'administration répétée de B.C.G.

Comme l'influence bienfaisante de la prémunition antituberculeuse doit nécessairement se traduire par une diminution de la mortalité générale on peut encore, à défaut de renseignements aussi précis que ceux dont je viens de faire état, comparer la proportion des décès par toutes causes de maladie au cours des premières années de la vie, chez les prémunis d'une part et chez les non prémunis d'autre part, dans un même milieu social et au même moment. Or, on a constaté presque partout que la mortalité générale par toutes causes de maladies, y compris la tuberculose, des enfants prémunis par le B.C.G. est inférieure d'un tiers, souvent de la moitié, à celle des non prémunis. Certains techniciens ont critiqué, il est vrai, de telles statistiques qui ne présentaient pas toutes la rigueur scientifique désirable. Mais, la part faite à l'erreur, il n'apparaît pas moins que les résultats immédiats de la prémunition antituberculeuse sont nettement favorables.

Quant à ses résultats éloignés, quant au sort des sujets prémunis à la naissance lorsqu'ils approcheront de l'âge adulte ou qu'ils l'auront atteint, on n'en peut encore juger. Sur ce point, l'épreuve du temps, l'observation prolongée de ces sujets par comparaison avec des sujets témoins placés dans les mêmes conditions de milieu sont nécessaires. Déjà, certains renseignements autorisent l'espoir. Récemment Sayé et Weill-Hallé, comparant un groupe

de grands enfants parisiens prémunis depuis 10 à 15 ans à un groupe d'enfants non prémunis du même âge, constataient l'existence d'un état d'infection tuberculeuse parmi 8 % des premiers (dont 1,8 % d'infection active) contre 44 % parmi les seconds (dont 7,2 % d'infection active). Encore convient-il de remarquer que les résultats éloignés de la prémunition antituberculeuse dépendent pour beaucoup de l'entretien de cette prémunition, par l'administration répétée du B.C.G. au cours de la première et de la seconde enfance.

o O o

Comment donner le B.C.G. ?

Partons de la « loi de préséance » que nous avons formulée ainsi : « la place est au premier occupant », que ce soit le B.C.G., ou le bacille tuberculeux virulent. Ceci posé :

Nous savons que la contamination s'effectue, le plus souvent, dès le bas âge. Par conséquent, il faut prémunir les enfants par le B.C.G. le plus tôt possible, avant que l'organisme ait couru le risque d'une rencontre de hasard avec le bacille tuberculeux. Et on a établi la règle : donner le B.C.G. dans les dix premiers jours de la vie et isoler le nouveau-né de tout contact avec un tuberculeux pendant deux mois au moins.

Nous savons que pour conférer la prémunition, le B.C.G. doit être ingéré vivant, pour qu'il puisse rester vivant dans les tissus, en symbiose, et, par sa présence inoffensive, empêcher l'invasion de microbes virulents. Or, dans les cultures de B.C.G., les microbes ne restent vivants que peu de jours, une dizaine de jours environ. Passé ce temps, beaucoup de microbes B.C.G. sont morts. Par conséquent, il ne faut pas employer le B.C.G. préparé depuis plus de dix jours. La date limite d'emploi est d'ailleurs marquée sur chaque boîte d'ampoules.

En pratique, voici donc comment se réalise la prémunition des nouveau-nés. On leur fait absorber, dans les dix premiers jours de leur vie, trois centigrammes de corps bactériens de B.C.G. bien vivants, c'est-à-dire

d'un B.C.G. préparé depuis moins de dix jours. Cela représente un milliard deux cents millions de microbes. On fait avaler ces trois centigrammes en trois fois, à deux jours d'intervalle, soit un centigramme chaque fois. L'administration se fait par exemple les 4e, 6e, 8e jours, ou bien les 5e, 7e, 9e jours, ou bien encore les 6e, 8e, 10e jours.

On peut administrer aussi par d'autres voies le B.C.G. : par inoculation sous la peau, ou des scarifications cutanées (comme celles de la vaccination antivariolique). Je n'entrerai pas dans ces détails d'application, que l'on peut demander aux laboratoires spécialisés.

Pour entretenir la prémunition, il est recommandé de redonner du B.C.G. à un an, à 3 ans, à 7 ans, à 15 ans, aux enfants qui ont été prémunis à la naissance.

o O o

Bien souvent, on nous pose cette question : Faut-il prémunir seulement les nouveau-nés qui ont un contact certain avec des porteurs de bacilles ou bien faut-il prémunir tous les nouveau-nés ?

Nous répondrons nettement : oui, il faut prémunir tous les nouveau-nés, indistinctement, car on n'est jamais sûr qu'ils ne seront pas exposés à une contamination dangereuse, par exemple au contact d'une domestique, de camarades d'école. Bien des individus sont des porteurs de germes sans le savoir et sèment autour d'eux les bacilles, contre lesquels ils sont eux-mêmes prémunis, mais qui deviennent meurtriers pour de jeunes organismes neufs à l'infection.

o O o

C'est donc le plus tôt possible après la naissance, avant toute possibilité de contact avec des tuberculeux, qu'il convient de prémunir par le B.C.G. Mais, demandent des mères éplorées, on n'a pas pu prémunir mon enfant tout de suite après sa naissance, par ignorance de la question, parce qu'il est né chétif, ou à cause de l'éloignement, etc. Peut-on le prémunir plus âgé ?

Ici encore, considérons la question des deux points de vue de l'innocuité, de l'efficacité.

La différence, du point de vue de la prémunition, entre un nouveau-né de moins de dix jours et un enfant plus âgé, c'est que le premier est sûrement indemne de tuberculose (sauf les cas extrêmement rares de tuberculose héréditaire) et que le second peut avoir été infecté dès les premières semaines. La question alors se pose ainsi : peut-il être dangereux de donner le B.C.G. à un sujet déjà infecté par des bacilles tuberculeux ? La réponse formelle est : non, ce n'est pas dangereux. De multiples recherches expérimentales ont prouvé que le B.C.G. surajouté à un bacille déjà en place n'est, en aucun cas, susceptible d'aggraver l'infection tuberculeuse préexistante (ni d'ailleurs de l'améliorer). La place reste au premier occupant.

Mais s'il n'y a aucun danger d'ordre médical à prémunir un sujet déjà infecté, il y a un inconvénient, qui est d'ordre psychologique. Soit un enfant de cinq ans, bien portant en apparence, à qui nous donnons le B.C.G. Cet enfant, nous le savons par les statistiques mondiales, a une chance sur deux, à cet âge de 5 ans, d'être déjà infecté par un bacille tuberculeux, tout en présentant les apparences de la bonne santé. Par conséquent, en vertu de la loi de la place au premier occupant, le B.C.G., venu le second, n'aura aucune action, ni bonne, ni mauvaise, et le bacille tuberculeux virulent pourra, suivant l'histoire, hélas, trop commune, se réveiller un jour et créer l'état de maladie. A ce moment, on se rappellera que l'enfant a été prémuni, on s'écriera : « Voici un prémuni qui est devenu tuberculeux ». D'aucuns diront peut-être : « C'est le B.C.G. qui l'a rendu tuberculeux ». Cette méprise peut causer de la confusion dans les esprits, jeter un discrédit injustifié sur la méthode. Dans le doute, on prémunira moins, et des sujets qui auraient pu bénéficier de la prémunition n'en profiteront pas.

A cette éventualité, il existe un remède. Je vous l'ai dit tout à l'heure, on possède un moyen de savoir si un sujet héberge en lui le microbe de la tuberculose : c'est la cuti-réaction à la tuberculine. Par conséquent, c'est très simple. Quand il ne s'agit plus de nouveau-nés, nous ne prémunirons que des sujets qui auront répondu négativement à deux cuti-réactions à la tuberculine successives, pratiquées par un médecin. On fera absorber aux

sujets non-réagissants, par la bouche, en une fois, cinq centigrammes de B.C.G., ou bien on leur inoculera le B.C.G. sous la peau. Et l'on redonnera la même dose tous les cinq ans jusqu'à l'âge adulte, pour entretenir la prémunition. Je ne m'étendrai pas plus longuement sur ces questions d'application pratique. Il suffit de demander aux laboratoires spécialisés communication des instructions et circulaires relatives à la prémunition par le B.C.G. à tout âge.

o O o

Vingt ans se sont écoulés depuis le début de l'application à l'homme de la prémunition antituberculeuse par le bacille de CALMETTE et GUÉRIN, vingt ans pendant lesquels le travail opiniâtre des inventeurs de la méthode, de leurs disciples et des médecins qui leur ont fait confiance, nous a apporté d'abord des preuves nombreuses de son innocuité et ensuite un contingent toujours accru d'arguments en faveur de son efficacité. Et voici huit ans qu'Albert CALMETTE est mort, au moment où se levait, grâce à lui, l'aube des radieux espoirs. Que se dressent, pour continuer et parachever son œuvre, les hommes et les femmes de bonne volonté, afin qu'il y ait moins de berceaux vides, moins de larmes dans des foyers déserts, et moins de souffrance dans le monde.